



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بوشهر  
دانشکده پزشکی

**پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی**

**عنوان :**

**ارزیابی میزان تاثیر درمان ضد رتروویروسی با حداکثر کارآیی**

**در بیماران مبتلا به ایدز**

**(با انجام سنجش CD4)**

**دانشجو : احسان جمالی حاجیانی**

**استاد راهنما : دکتر کتایون وحدت**

**دانشیار گروه بیماریهای عفونی**

**استاد مشاور :**

**دکتر فهیمه هداوند**

**استادیار گروه بیماریهای عفونی**

**این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم**

**پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.**

**آبان ماه ۱۳۸۹**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

**با سپاس فراوان از خانواده عزیزم که مرا در طی نمودن این راه یاری رساندند**

**با تشکر فراوان از زحمات سرکار خانم دکتر وحدت**

**و**

**تشکر از محبت‌های بیدریغ استاد گرانقدر ، جناب آقای دکتر بحتویی**

چکیده :

عنوان طرح : ارزیابی میزان تاثیر درمان ضد رتروویروسی با حداکثر کارایی (HAART) در بیماران مبتلا به ایدز ( با انجام سنجش CD4 )

روش کار : مطالعه به صورت case-series و در بیماران مرحله نشانگان ایدز مراجعه کننده به کلینیک مشاوره رفتارهای پرخطر که مقادیر CD4 کمتر از ۲۵۰ تا ۳۰۰ در میکرولیتر و TLC کمتر از ۱۲۰۰ را دارا بودند انجام شد. در این مطالعه ما میخواستیم اثر تغییر غیر متعارف داروها به علت نبود داروهای مصرفی در بازار را بر میزان پاسخگویی به درمان بررسی کنیم. آزمایش CD4 در شروع درمان، سه ماه، شش ماه و یکسال پس از درمان انجام و نتایج ثبت شدند. در صورتی که سه ماه پس از شروع درمان افزایش CD4 به اندازه ۵۰ و پس از یکسال در حد متوسط ۱۵۰ سلول افزایش نشان ندهد درمان شکست خورده تلقی میشود.

نتایج : تعداد ۲۴ بیمار که ۸۷.۵ درصد مذکر بودند در مطالعه شرکت کردند. رژیم ۱۶.۶ درصد بیماران تا اکنون بدون تغییر بوده است. عامل تغییر رژیم ۵۰ درصد بیماران، نبود دارو در بازار بود. بیماران به طور متوسط  $17.9 \pm 24.4$  تحت درمان بودند. پنج نفر از بیماران فوت کردند. میزان تغییر رژیم دارویی به طور متوسط  $1.6 \pm 2.58$  دفعه می باشد و در بعضی از موارد حتی ۶ بار مجبور به تغییر دارویی شده ایم. ۲/۳ بیماران به درمان پاسخ دادند و از باقی که پاسخگویی مناسب نداشتند ۲/۳ به بیماریهای دیگری غیر ایدز مبتلا بودند.

بحث : افزایش CD4 در ۶۷ درصد بیماران این مطالعه اتفاق افتاد که در مقایسه با سایر نقاط دنیا که مقادیری از ۵۷ تا ۱۰۰ درصد پاسخگویی را نشان دادند بنظر میرسد که تغییرات نامتعارف داروها اثر نامناسب زیادی بر پاسخ به درمان بیماران داشته است.

کلمات کلیدی : ایدز، HAART، TLC، CD4

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده.....	د
فهرست مطالب.....	ه
فهرست جداول.....	و
فهرست نمودارها.....	ز
۱- مقدمه.....	۱
۱-۱ کلیات.....	۲
1-2 بیان مساله.....	۸
1-3 اهداف و فرضیات.....	۹
1-3-1 اهداف اصلی.....	۹
1-3-2 اهداف فرعی.....	۹
۲- مروری بر متون.....	۱۰
۳- مواد و روش کار.....	۲۰
۴- نتایج.....	۲۳
۵- بحث و نتیجه گیری.....	۳۲
۶- منابع.....	۳۶
۷-چکیده انگلیسی.....	۳۹

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۷.....	جدول شماره یک : سیر تغییرات مقادیر CD4
۲۸.....	جدول شماره دو : سیر تغییرات مقادیر TLC

## فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار شماره یک : توزیع جنسیتی بیماران .....	۲۹
نمودار شماره دو : توزیع بیماران از لحاظ تغییر رژیم دارویی.....	۳۰
نمودار شماره سه : توزیع بیماران از لحاظ پاسخدهی به درمان.....	۳۱

# فصل اول مقدمه



## ۱-۱ کلیات

ایدز یک بیماری سیستم ایمنی انسان است که توسط ویروس HIV ایجاد می شود و این وضعیت به طور پیشرونده ای منجر به کاهش کارایی سیستم ایمنی و به دنبال آن مستعد کردن بیمار برای ابتلا به عفونتهای فرصت طلب و تومورها می شود. ویروس عامل ایجاد ایدز برای اولین بار در سال ۱۹۸۴ در ایالات متحده شناخته شد. این ویروس از خانواده رتروویروسهای انسانی و زیر خانواده لتی ویروسها می باشد که به دو گروه ویروسهای لنفو تروپیک و سیتو پاتیک تقسیم می شوند. گروه اول شامل بر HTLV1 و HTLV2 و گروه دوم شامل بر ویروسهای HIV1 و HIV2 می باشند. ویروس HIV1 شایعترین عامل ابتلا به ایدز تا کنون بوده است.

ویروس HIV-1 که بیشتر در کشور های صنعتی دیده می شود و ویروس HIV-2 که عمدتاً در آفریقا گسترده است و از لحاظ بیماری زایی ضعیف تر از نوع یک می باشد. مشابهت ژنتیک این دو گونه محدود بوده و HIV-2 مشابهت ژنتیکی بیشتری با ویروس SIV که در میمونها دیده میشود دارد.

ویروس ایدز یک ویریون بیست وجهی است که دو پروتئین gp120 و gp41 در سطح و پروتئین p24 را در هسته خود دارد. ویروس HIV یک RNA ویروس است که با نسخه برداری معکوس بوسیله آنزیم ترانس کریپتاز معکوس همانند سازی می کند. انتقال HIV از طرق جنسی ، خون و فرآورده های خونی ، انتقال شغلی در مراکز بهداشتی و آزمایشگاهها ، از مادر به جنین و نوزاد و همچنین از طریق تماس با مایعات بدن به غیر از خون امکانپذیر است.

بیماری ایدز از زمان عفونت اولیه تا بروز بیماری بالینی یک زمان نهفته بدون علامت دارد که به طور متوسط ده سال طول میکشد. در طی این مدت زمان همانند سازی ویروس همچنان در جریان و بیماری پیشرونده است. در مرحله بی علامت میزان CD4 در حدود ۵۰ سلول در میکرولیتر در هر سال کاهش می

یابد و هنگامی که این تعداد به کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر برسد نقص ایمنی به حد شدیدی می رسد و بیمار در معرض عفونت‌های فرصت طلب و بدخیمی قرار می گیرد.

برای درمان بیماری ایدز باید سرکوب تکثیر ویروس و بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا مد نظر قرار گیرد. درمان ضد رتروویروسی برای همه بیمارانی که مبتلا به بیماری HIV علامت دار هستند توصیه می شود . در بیماران بی علامت درمان باید پس از رسیدن شمارش سلولهای CD4 به کمتر از 350/μL و قبل از رسیدن به مقدار 200/μL شروع شود.

روش درمانی ضد رتروویروسی ترکیبی که به آن درمان ضد رتروویروسی با حد اکثر کارایی ( highly active antiretroviral therapy ) اطلاق می شود در بر گیرنده ترکیبی از داروهای درمان ایدز است که هر کدام می توانند مرحله ای از چرخه رونویسی ویروس را مهار کنند (۱، ۲، ۳).

به طور تقریبی در حدود ۳۳.۲ میلیون انسان از جمعیت جهان با این بیماری دست و پنجه نرم می کنند . ایدز عامل مرگ حدود ۲.۱ میلیون بیمار مبتلا بوده که ۳۳۰۰۰۰ نفر از آنها کودک بوده اند . بیش از سه چهارم این تعداد تلفات در آفریقا (sub – Saharan) بوده است ( ۴ ) . درمان ضد رتروویروسی برای همه بیمارانی که مبتلا به بیماری HIV علامت دار هستند توصیه می شود . در بیماران بی علامت درمان باید پس از رسیدن شمارش سلولهای CD4 به کمتر از 350/μL و قبل از رسیدن به مقدار 200/μL شروع شود (۵). ابداع روش درمانی ضد رتروویروسی ترکیبی (combination antiretroviral therapy)

انقلابی در درمان ایدز و HIV بوجود آورد . این روش درمانی معمولاً شامل دو داروی مهار کننده نوکلئوزیدی و حداقل یک مهار کننده پروتئاز یا به عبارت دیگر غیر نوکلئوزیدی می شود که به آن درمان ضد رتروویروسی با حد اکثر کارایی ( highly active antiretroviral therapy ) اطلاق می شود. روش HAART بدین معنی است که بیمار مجموعه ای ترکیبی از داروهای ضد ایدز دریافت کند که حداقل از دو کلاس دارویی مختلف باشد. داروهای ضد ایدز شامل شش کلاس دارویی هستند که شامل مهار کننده

های ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (NNRTI) ، مهارکننده های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی (NRTI) ، مهارکننده های پروتئاز (PI) ، مهار کننده های ورود (entry) ، مهارکننده های اتصال (fusion) و مهارکننده های تجمع (integrase) می باشند .

چند گروه اصلی داروهای ضد HIV وجود دارد که هر دسته به روش مختلفی به HIV حمله می کنند

دسته دارویی Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIS) از سال ۱۹۸۷ در درمان HIV موجود است. ویروس HIV به آنزیم reverse Transcriptase برای تکثیر خود نیاز دارد و این دسته دارویی، این آنزیم را مهار می کند و روند تکثیر آنزیم را آهسته کرده و HIV قادر به آلوده کردن سلولها و تکثیر خود نیست.

دسته داروهای Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI) از سال ۱۹۹۷ تأیید شده اند و بطور کلی بعنوان non – nucleosides شناخته می شوند این دسته دارویی بوسیله مداخله با Transcriptase ویروس، جلوی آلوده کردن سلولها بوسیله HIV را می گیرند داروهای non-nucleosides تا حدودی متفاوت از nucleoside analogues عمل می کنند و با روشی متفاوت به Reverse Transcriptase سلول متصل می شوند

دسته دارویی مهار کننده آنزیم پروتئاز (PI) (Protease inhibitors) اولین بار در سال ۱۹۹۵ تأیید شدند. آنزیم پروتئاز تقریباً در هر سلول زنده ای وجود دارد پروتئاز یک آنزیم گوارشی است که پروتئین را تجزیه می کند و یکی از آنزیمهایی است که HIV برای تکثیرش بکار می برد، پروتئاز در HIV به زنجیره طویل و سالم آنزیمها و پروتئینها در سلولها حمله کرده و آنها را به قطعات کوچکتری تقسیم می کند این

قطعات کوچک آلوده پروتئین و آنزیم به آلوده کردن سلولهای جدید ادامه می دهد. مهار کننده پروتئاز قبل از اینکه آنزیم پروتئاز شانس برای تقسیم کردن پروتئینها و آنزیمها داشته باشد عمل می کند.

در این روش آنزیم مهار کننده پروتئاز، تکثیر ویروس و در نتیجه آلوده کردن سلولهای جدید را آهسته می کند NRTIs و NNRTIs فقط بر روی سلولهایی که جدیداً آلوده شده اند موثر است آنزیم مهار کننده پروتئاز قادر است فرآیند تبدیل ویروس نابالغ غیر عفونی را به ویروس بالغ عفونی، آهسته کند. آنزیم مهار کننده پروتئاز در سلولهایی که مدت طولانی است آلوده شده اند اثر خود را از طریق آهسته کردن تکثیر ویروس اعمال می کند.

دسته دارویی مهار کننده ورود در حال انجام مطالعات بالینی می باشد و در شرف گرفتن تأییدیه است.

در سطح HIV پروتئینهای وجود دارد بنام gp 41 , gp 120 که بوسیله آنها HIV به سلول متصل شده و وارد سلول می گردد، با بلوک کردن یکی از این پروتئینها، تکثیر ویروس آهسته می شود(6).

مطالعاتی که به صورت کوهورت و با بررسی پرونده های بیماران مبتلا انجام شده کاهش بروز ایدز و مرگ و میر مرتبط با آن را بعد از شروع HAART در ایالات متحده (7) فرانسه (8) استرالیا (9) آلمان (10) و سوئیس (11) نشان داده اند . روش درمانی HAART در بر گیرنده ترکیبی از داروهای درمان ایدز است که هر کدام می توانند مرحله ای از چرخه رونویسی ویروس را مهار کنند (مهار کننده های ترانس کریپتاز معکوس یا نوکلئوزیدی در ترکیب با مهار کننده های پروتئاز یا غیر نوکلئوزیدی). با این روش درمانی پیشرفت شگرفی در سلامت افراد مبتلا به ایدز ایجاد شده است . مطالعاتی که روی خون محیطی و عقده های لنفاوی انجام شده

نشان داده که مخازنی از سلولهای CD4 و سلولهای T حافظه ای (T cell memory) وجود دارند که در برگیرنده ترکیبات رونویسی شده پروویروس می باشند. گرچه این مخازن از مجموعه بسیار کوچکی از سلولها تشکیل شده اند ولی پس از عفونت اولیه به سرعت به وجود می آیند و تا دو سال پس از شروع HAART بدون تغییر قابل ملاحظه ای باقی می مانند. این سلولهای در حال کمون پس از قطع HAART به طور خود به خود فعالیت خود را آغاز می کنند و بنابر این مانع بزرگی سر راه ریشه کنی ویروس از بدن می باشند. درمان با HAART عامل بازدارنده از آلوده شدن سلولهای جدید در اثر ویریونها می باشد (12,13).

## 2-1 بیان مساله

روش درمانی HAART به عنوان موثرترین روش درمانی فعلی در دنیا شناخته می شود و به طبع در ایران نیز از این پروتوکل درمانی استفاده می شود. با توجه به اینکه این داروها در کشور تولید نمی شود ناگزیر باید از خارج از کشور وارد شوند. مسایل متعددی می توانند روی واردات این داروها تاثیر منفی داشته و باعث نایاب شدن انواعی از داروهای مصرفی بیماران ایدز شوند و پزشک معالج چاره ای جز تغییر نا متعارف ترکیب درمانی و جایگزین کردن داروهای نایاب با داروهای مشابه موجود در بازار ندارد..

تحقیقات زیادی از جهت میزان موثر بودن این روش درمانی در کشورهای متعدد جهان انجام شد. به علت نایاب شدن بعضی از انواع داروهای مورد استفاده در بیماران مبتلا به ایدز در ایران به صورت گاه و بیگاه متخصصین بیماریهای عفونی مجبور به تغییر خارج از حد توصیه شده ترکیب رژیم دارویی بر اساس داروهای

موجود در بازار می شوند. از آنجایی که در روش درمانی HAART از ترکیبات دارویی متفاوتی می توان استفاده کرد لزوم بررسی میزان تاثیر ترکیب درمانی متغیر استفاده شده در مورد بیماران ایدزی در استان بوشهر احساس می شود . ما در این مطالعه میخوایم با انجام سنجش منظم مقدار CD4 میزان موثر بودن روش درمانی HAART در بیماران مبتلا به ایدز استان بوشهر را با وجود تغییرات اجباری ترکیبات دارویی استفاده شده مورد بررسی قرار دهیم .

### 1-3 اهداف و فرضیات

#### ۱-۳-۱ اهداف اصلی :

بررسی میزان تاثیر HAART در بیماران مبتلا به ایدز با ارزیابی تغییرات CD4

#### 1-3-2 اهداف فرعی :

تاثیر HAART بر عدد مطلق CD4

تاثیر HAART بر شمارش TLC

## فصل دوم مروری بر متون